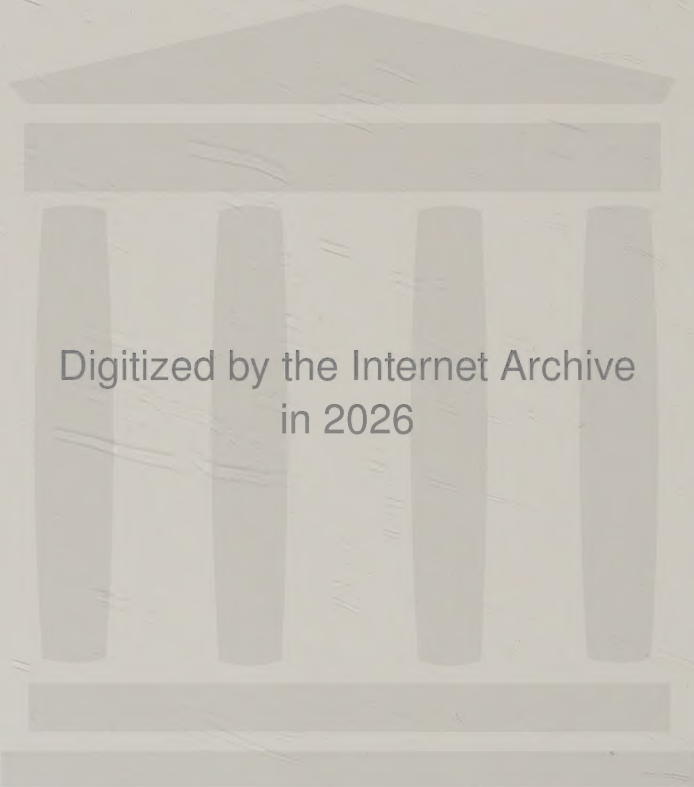


**Die Wirkung von Steroid-Hormonen
auf die Zellteilung im
Zyklusendometrium
und im Corpuscarcinom**

Wolfgang Schmid

1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555620_0058

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

**Die Wirkung von Steroid-Hormonen
auf die Zellteilung im
Zyklusendometrium
und im Corpuscarcinom**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfgang Schmid
aus Ellwangen/Jagst

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Dozent Dr. R. KAISER
Mitberichterstatter:	Professor Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Februar 1961



MEINER LIEBEN MUTTER IN DANKBARKEIT

GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	7
Allgemeiner Teil:	7
A. Histologischer Teil.	
Über die Zellteilungsvorgänge:	8
Mitosen im Zyklusendometrium:	10
Morphologie und Mitosen des Carcinoma corporis uteri:	11
B. Endokriner Teil.	
Gestagene:	12
Androgene:	16
Spezieller Teil:	
Methodik:	16
Progesteronwirkung am Zyklusendometrium:	17
Effekt der Gestagene auf das Corpuscarcinom:	19
Effekt der Androgene auf das Corpuscarcinom:	21
Histologische Befunde am Corpuscarcinom nach Hormon- einwirkung:	23
Zusammenfassung:	27
Literaturverzeichnis:	29

DIE WIRKUNG VON STEROID-HORMONEN AUF DIE ZELLTEILUNG IM ZYKLUSENDOMETRIUM UND IM CORPUSCARCINOM.

Die Untersuchungen über die Wirkung gestagener und androgener Hormone auf die Zellteilung beziehen sich auf die Zählung der Mitosen in einer bestimmten Zelleinheit vor und nach der Applikation dieser Substanzen. Zur Beurteilung der Wirkung wurde das Endometrium und das Carcinoma corporis uteri, dessen hormonabhängiges Muttergewebe das Endometrium ist, gewählt.

Am Endometrium lässt sich im physiologischen Geschehen des Zyklus und bei Verabreichung von progestativen Stoffen durch verschiedene Kriterien eine Gestagenwirkung nachweisen. Bezüglich der Wirkung auf malignes Wachstum stand bisher beim Menschen kein brauchbarer Test zur Verfügung. Von KAISER wurde versucht, mit Hilfe der Mitosenzählung am Carcinom des Corpus uteri zu brauchbaren Ergebnissen zu kommen. Beim Corpuscarcinom ist die Entnahme von histologisch auswertbarem Material vor und nach der Hormonverabreichung technisch einfach und gefahrlos bezüglich einer Propagierung des Tumors.

In dieser Arbeit wird über Endometriumuntersuchungen und über den Effekt von Steroid-Hormonen am Corpuscarcinom berichtet. Die Ergebnisse stellen einen Beitrag zum Problem Hormone und Carcinom dar.

Das Krebsproblem ist das dringlichste Problem der heutigen Medizin und der Naturwissenschaft. Zur Zeit stirbt jeder 6. Mensch an Krebs.

Das Krebsproblem ist in hohem Masse ein celluläres Problem. Sicher mit Recht lokalisiert man die "Malignität" in die Zelle. Die Krebszelle repräsentiert die Krebseinheit, den Charakter der Krebsgeschwulst und die Eigenschaften ihres Verhaltens. Auch Präblastomatosen haben Störungen der Zellteilung, Zell- und Kernatypien zur Grundlage. Die Zellteilung als Grundvoraussetzung des Wachstums im allgemeinen und auch des Wachstums von malignen Tumoren steht in der Krebsforschung nach wie vor im Mittelpunkt der Betrachtungen. Zahl und Struktur der Mitosen in einem Tumorgewebe werden als Kriterium der Malignität gewertet.

Die Cytologie hat beim Carcinom die Aufgabe, eine möglichst eindeutige Differenzierung gegenüber nicht malignen Zellen herauszuarbeiten.

HEIBERG und EHRICH haben cytologische Abweichungen der Kerngrösse in Form einer Vergrösserung des Kerns auf das zwei-, vier- bis mehrfache Volumen gegenüber den Ausgangszellen gesehen. SCHAIRER fand gleichfalls häufig grössere Kernvolumina als beim Ausgangsorgan, doch durchaus nicht in konstantem Ausmass, sondern oft nur in geringerem Umfang z.B. 1,7:1 oder 1,3:1. Kleinere Kerne als beim Ausgangsorgan wurden jedoch nie gefunden.

Sowohl Kern- wie Kernkörperchengrösse stehen in einer gewissen Abhängigkeit vom Chromatinreichtum der Zellkerne und dieser steht wieder in Zusammenhang mit der Art und Zahl der Mitosen. Da der Mitosenablauf für die vorliegenden Untersuchungen von grosser Bedeutung ist, sollen die Kernteilungsvorgänge, wie sie physiologischer- und pathologischerweise ablaufen, im folgenden besprochen werden.

Über die Zellteilungsvorgänge.

Man teilt den Vorgang der mitotischen Teilung in vier aufeinanderfolgende Stufen ein, die nicht scharf gesondert sind, sondern unmerklich ineinander übergehen:

1. Prophase: Vorbereitung der Zentrosphäre und des Kerns, d.h. Stadium der Kernruhe, Fadenbildung, Spirem.
2. Metaphase: Teilung der Kernsubstanz, d.h. Stadium des Monasters.
3. Anaphase: Verteilung der Kernsubstanz, Beginn der Protoplastmateilung, d.h. Stadium des Dyasters.
4. Telophase: Beendigung der Protoplastmateilung, d.h. Rückkehr des Kerns zur Ruhe.

1. Prophase: Der ruhende Kern besteht aus Kernmembran, Kerngerüst und Kernkörperchen. An der durch eine kleine Vertiefung gekennzeichneten Seite des Kerns (Polseite) liegt im Protoplasma die Zentrosphäre mit einem oder schon zwei Zentriolen versehen. Die Zentriolenteilung vollzieht sich von der Kugelform über die Stabform durch Einschnürung über die Hantelform schliesslich bis zu zwei getrennten kugelförmigen Zentriolen. Die kugelförmige Sphäre gestaltet sich zu einem Ellipsoid, das zunächst noch beide Zentriolen enthält, sich dann teilt, um die beiden auseinanderrückenden Zentriolen zu umgeben.

Die färbbare Substanz des Kerns bildet sich um zu einem, zwei oder mehreren Fäden, die innerhalb der Kernmembran aufgekäuelt liegen (Spirem). Bei zunehmender Auflockerung des Kerns differenzieren sich die einzelnen Chromosomen heraus.

Während dieses Vorganges ist auch die Kernmembran geschwunden. Zugleich sind die beiden Zentrosphären weiter auseinandergerückt und befinden sich zu Ende der Prophase an der entgegengesetzten Seite der Kernperipherie. Zwischen Beiden entsteht die Zentralspindel. Die ausstrahlenden, schwer färbbaren Fäden werden zu Zugfasern, wenn sie sich an die einzelnen Chromosomen heften und deren Verteilung bewirken.

2. Metaphase: Die Chromosomen, welche inzwischen kürzer und dicker geworden sind, lagern sich derart, dass die Schleifenscheitel der Zentralspindel zugekehrt, die Schleifenschenkel nach der Zellperipherie gerichtet sind. Dies ergibt das Bild eines Sterns. Daher wird dies auch als Stadium des Muttersterns, des Monasters, bezeichnet. Zugleich liegen die Chromosomen in einer Ebene, die auf der Zentralspindel senkrecht steht und Äquatorialebene genannt wird. Sie entspricht der Gegend, in der später die Zellteilung stattfindet.

An den Chromosomen wird jetzt eine Längsspaltung in je zwei kongruente Stücke, die Tochterschleifen, sichtbar.

3. Anaphase: Die Tochterschleifen werden durch die an ihnen befestigten kontraktile Zug- oder Mantelfasern zu ihrer Zentrosphäre hingezogen, während die nicht kontraktile Fasern der Zentralspindel als Stemmfasern die beiden Zent-

ren auseinanderhalten (Stadium der Tochtersterne, des Dyasters).

4. Telophase: Die Chromosomen werden mit der Annäherung an ihre Zentrosphäre kürzer und dicker; sie rücken dichter aneinander, werden schliesslich von einer Zellmembran umhüllt und bilden sich allmählich wieder in einen bläschenförmigen Kern um. Währenddessen verliert sich die Strahlung um die Zentrosphäre und kann gänzlich verschwinden. Das Zentriol teilt sich aber häufig jetzt schon wieder.

Die Teilung des Zelleibes beginnt oft erst auf dieser Stufe, manchmal auch schon während der Anaphase. Sie beginnt mit einer Furche an einer Stelle des Äquators, die sich zu einer ringförmigen Einschnürung vervollständigt. Diese vertieft sich, bis die Durchtrennung erfolgt.

Pathologische Mitosen können sich bei jeder einzelnen Mitosenphase bilden. Es kann sich um Ruheker-, Spindel- oder unspezifische Störungen handeln. AHRENS unterscheidet folgende pathologische Mitosen:

1. C. Effekt (leichte Form): Eine primäre Störung im Spindelmechanismus verhindert die gesetzmässige Teilung und Anordnung der Chromosomen. Diese erscheinen kürzer und dicker, und liegen in der Zelle verstreut. Trotzdem ist der weitere Verlauf der Teilung möglich, unter Umständen aber in Form einer multipolaren Kernteilung.

2. C. Effekt (schwere Form): Durch weitgehende Strukturveränderungen verkleben die Chromosomen miteinander. Sie bilden kleinere oder grössere Haufen, eine Teilung und Kinese ist nicht mehr möglich. Die Folge davon ist der Zelltod.

3. Drei-Gruppen-Metaphase: Dieses Bild tritt auf, wenn sich bei der Bildung der Metaphasenplatte nicht alle Chromosomen zum Monaster anordnen, sondern vereinzelte in den Polen zusätzlich Gruppen bilden. Wie die weitere Verteilung der Polgruppen in der Anaphase erfolgt, ob gleichmässig auf die Tochterzellen oder nicht, ist nicht geklärt.

4. Asymmetrische Karyokinese: Durch eine ungleichmässige Chromosomenverteilung in der Anaphase entstehen zwei an Chromatinmasse differente Tochterzellen mit von der Norm abweichenden Chromosomensätzen.

5. Stickiness: Während der Diakinese kann durch Chromatinbrücken die Trennung der Chromosomen partiell oder total verhindert werden. Die mannigfachen Ursachen liegen z.B. in einer Veränderung der Oberflächenspannung oder der Struktur der Chromosomen.

6. Multipolare Mitosen: Durch eine erneute Teilung eines Zentrosoms kommt es zur Bildung mehrerer Spindeln. Die Folge der nochmaligen Teilung der Zentrosomen sind dann tri-, tetra- oder multipolare Zellteilungsfiguren.

Sind in histologischen Präparaten noch weitere pathologisch erscheinende Mitosenformen zu erkennen, so muss auch an die Möglichkeit eines vorübergehenden Lagerungseffektes gedacht werden.

Sämtliche Möglichkeiten der angeführten pathologischen Mitoseformen können in einem einzigen Krebsgewebe realisiert sein. Chromosomenstudien an

menschlichen Krebszellen haben ergeben, dass manche Carcinome ungemein mitosenreich sind, und dass die Verschiedenartigkeit seiner Chromosomenzahlen und seiner Chromosomenkombinationen mit dem Mitosenreichtum eines Tumors steigt (BAUER). Was die Zahl der Chromosomen in Krebszellen anbelangt, so zeigten Untersuchungen, dass eine Vermehrung der Chromosomenzahlen bis auf das Vielfache der normalen diploiden Zahl von 48 Chromosomen beim Menschen sehr viel häufiger als in normalem Vergleichsgewebe ist.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen (NAVRATIL) an malignen Tumorzellen haben weiterhin die häufige Vergrößerung des Nukleolus sichergestellt. Am Zytoplasma der malignen Tumorzellen zeigte sich das Bild einer Schwellung der Mitochondrien verbunden mit dem Verlust der inneren Lamellen. Dabei können die Mitochondrien völlig entleert sein. Im übrigen Zytoplasma sind die osmiophilen Ribonukleoprotein-Granula häufig nicht mehr an die Strukturen des endoplasmatischen Retikulums gebunden, sie liegen vielmehr, wie in embryonalen Zellen, diffus verteilt und frei.

Zum Schluss der Betrachtungen über die Mitosen soll noch etwas über ihren zeitlichen Ablauf gesagt werden.

HORSTMANN hat in Untersuchungen an der Epidermis des Präputiums eines 17 Tage alten Knabens gezeigt, dass die Mitoserate durch ihr postmortales Auslaufen vor der Fixierung im Laufe von 15 min. von 1:178 auf 1:638 also um etwa das 3-4 fache fiel. Für die Dauer des Mitosenablaufs kam er auf eine Zeit von 30 ± 12 Minuten. Die Dauer zwischen zwei mitotischen Teilungen betrug 670 ± 300 Stunden.

Welche Rolle die Spätfixierung bei den Operationspräparaten vom Corpuscarcinom für die Mitosenzahl spielt, wird im speziellen Teil an Hand von Beispielen gezeigt werden.

Mitosen im Endometrium.

Schwankungen in der Häufigkeit der Mitosen während der einzelnen Phasen des Zyklus waren bekannt, aber genaue Zahlen lagen noch nicht vor. Die Untersuchungen von SCHRÖDER und BANIECKI zeigten übereinstimmend, dass die Zahl der Mitosen im Endometrium bis zum Beginn der Sekretionsphase zunimmt und danach langsam absinkt.

AHRENS und PRINZ haben in neuerer Zeit Untersuchungen speziell über die Mitosen im Endometrium vorgenommen. Dabei legten sie die Phaseneinteilung des Zyklus nach R. MEYER zugrunde. Die Untersuchungen betrafen die Mitosen im Endometrium während der verschiedenen Zyklusphasen, bei der Hyperplasie und beim Carcinoma adenomatosum,

Danach treten im normalen Endometrium die ersten Mitosen am 6. Tag post menstruationem auf. Dann nimmt ihre Häufigkeit schnell zu und erreicht in der frühen Intervallschleimhaut ihren Höhepunkt. In der späten Proliferationsphase vermindert sich ihre Zahl wieder auf fast die Hälfte, um in der Sekretionsphase als

Ausdruck der Progesteroneinwirkung vollends weiter abzusinken.

Die Untersucher betonen, dass sie während des regelrechten Zyklus nur normale Mitosen fanden. Auch bei der typischen Hyperplasie bezeichnen sie alle aufgefundenen Mitosen als normal. Anders gestaltet sich das Bild bei der atypischen Hyperplasie. Die Gesamtzahl der Mitosen läuft ungefähr mit der der frühen Intervallschleimhaut beim normalen Zyklus parallel, es finden sich aber in einer geringen Anzahl pathologische Formen. Beim Carcinoma adenomatosum ist die Hälfte aller Mitosen als pathologisch gedeutet worden, wobei die Gesamtzahl der Mitosen grossen Schwankungsbreiten unterliegt. Durchschnittlich liegt die Gesamtmitosenzahl aber weit über der der atypischen Hyperplasie.

Ein kontinuierlicher Übergang von der glandulär-zystischen Hyperplasie über die atypische Hyperplasie zum Carcinoma adenomatosum wird jedoch abgelehnt.

Das Carcinoma Corporis uteri.

Nachfolgende Mitosenzählungen wurden aus bereits erwähnten Gründen hauptsächlich am Carcinoma Corporis uteri vorgenommen.

Das Gebärmutterkörpercarcinom unterscheidet sich in seiner Diagnostizierbarkeit, seinem Verlauf, seiner Behandlung und Heilbarkeit wesentlich von den anderen Gebärmutterkarzinomen.

Das Carcinoma corporis uteri stellt sich fast immer als drüsige Neubildung dar. Die Ausbreitung des Corpuscarcinoms geht lange Zeit nur oberflächlich vor sich, wobei es auch stellenweise zur Umwandlung in Plattenepithel kommen kann. Das Corpuscarcinom zeigt sich entweder als erhabener Tumor an einer circumscribten Stelle in der Schleimhaut oder es wächst polypös in das Uteruscavum hinein. Es ist eine Krankheit älterer Frauen und kommt selten vor dem 5. Dezennium zur Beobachtung.

Das Corpuscarcinom zeigt mikroskopisch insofern ein einheitlicheres Bild als das Kollumkarzinom, als es in ganz überwiegender Mehrzahl einen drüsigen Krebs darstellt. Die aus einem Korpuskarzinom stammenden Zellen sind weniger einheitlich. Die runden bis ovalen, viereckigen oder spindeligen Zellen liegen häufig in dicken Haufen. Sie sind grösser als die Endometriumzellen. Die Grösse hängt von dem Grade der Differenzierung ab. Öfters kommt es zu einer Vakuolisation des Zytoplasmas. Die Vakuolen können so gross sein, dass sie den Kern gegen die Zellperipherie verdrängen können. Die Zellkerne sind gewöhnlich grösser als jene normaler Endometriumzellen, sie sind hyperchrom und färben sich dunkel, manchmal sogar schwarz. Die Kerne sind polyploid.

Symptomatisch für das Corpuscarcinom sind metrorrhagische Blutabgänge, die durch Arrosion der Gefässe beim Vordringen des Krebses ihre Ursache haben. Ebenfalls treten verhältnismässig frühzeitig wehenartige Schmerzen auf, die sogenannten "Simsonschen Schmerzen".

Die bisherige Behandlung der Gebärmutterkörperkarzinome besteht in der wahlweisen Anwendung von Operation oder Bestrahlung. Die Hormone kommen bisher bei allen weiblichen Genitaltumoren lediglich in der sogenannten Zusatzbehandlung in Frage, die weniger auf einen lokalen Effekt als vielmehr auf eine Allgemeinwirkung Wert legt.

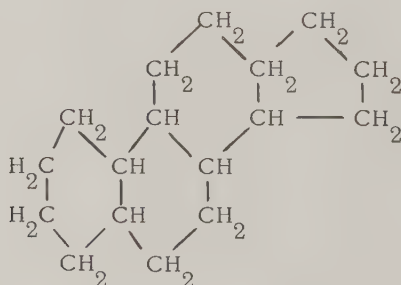
Gestagene und Androgene.

Hormone zeichnen sich durch eine hohe spezifische Wirkung aus. Der spezifischen, auf humoralem Wege sich vollziehenden Fernwirkung der Hormone kommt grosse Bedeutung zu für den geregelten Aufbau und für die Erhaltung des Organismus. Die Hormone beeinflussen zum Teil direkt synergistisch oder antagonistisch die Funktionen eines Organs, zum Teil wirken sie auf hormonbildende Organe stimulierend oder dämpfend ein. Eine übergeordnete Stellung kommt vor allem der Hypophyse zu, die zum mindesten für die Entwicklung der Geschlechtsdrüsen, der Schilddrüse und der Nebennieren die verantwortliche Rolle spielt.

BUTENANDT, MARRIAN u. a. haben durch die Strukturaufklärung und die chemische Synthese der verschiedenen geschlechtsspezifischen männlichen und weiblichen Sexualhormone die Grundlage der modernen Hormonforschung geschaffen.

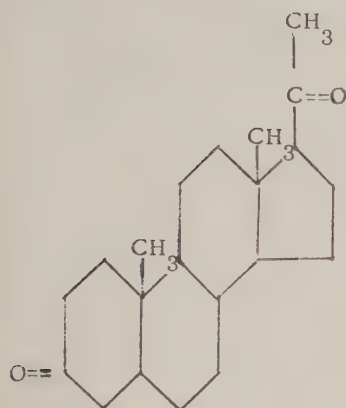
Die in den Geschlechtsdrüsen entstehenden Sexualhormone stehen bekanntlich in Beziehung zu den Sterinen und leiten sich von der Grundstruktur des Cyclo-pentano-perhydro-phenanthrens ab.

Die spezifische biologische Wirkung dieser Substanzen wird allgemein der Seitengruppe an C₁₇ zugeschrieben. Das Vorhandensein einer Keto- und Hydroxylgruppe erhöht die Wirkung besonders dann, wenn diese durch Nebengruppen, wie Methylgruppen, vor weiterem Abbau geschützt werden.

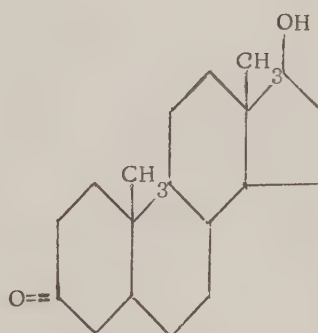


Cyclo-pentano-perhydro-phenanthren.

Das genuine Progesteron und das Testosteron haben folgende Formel:



Progesteron



Testosteron

In neuerer Zeit sind eine grosse Anzahl von synthetischen Stoffen mit starker Hormonwirkung entwickelt worden. Die nachfolgende Aufzählung betrifft Hormone, die eine gestagene Wirkung und solche, die eine androgene Wirkung haben, da sie bei den Untersuchungen zur Anwendung gelangten.

Von den natürlich auftretenden Gestagenen sind neben Progesteron, das im Ovarium und in der Placenta gefunden wird, noch Ketopregnen, 20 α - und 20 β -ole im Organismus der Frau nachgewiesen worden.

Bei einem Wirkungsvergleich gestagener Präparate wurden diejenigen synthetischen Stoffe aufgeführt, die wirksamer als Progesteron selbst sind, oder die wegen ihrer therapeutischen Anwendung von Interesse sind.

So ist vom 11-Dehydro-Progesteron, 17-Methyl- und vom 19-Nor-Progesteron parenteral eine stärkere Wirkung als von Progesteron nachgewiesen. 17-Hydroxy-Progesteron hat nur als Ausgangsmaterial für verschiedene Ester Interesse. Diese Progesteronderivate sind oral alle praktisch unwirksam.

Von den Derivaten der Testosteronreihe mit gestagener Wirkung kann man 17 α -Methyl-Testosteron als Ausgangssubstanz nehmen. Dieser Gruppe gehören ferner Äthinyl-Testosteron und 19-Nor-Testosteron an. Von dieser Substanz haben in letzter Zeit besonders die Methyl-, Äthinyl- und Äthyl-derivate an Bedeutung gewonnen.

Um die Wirkungsintensität dieser gestagener Steroide herausstellen zu können, muss die Testmethode und die Art der Applikation, ob parenteral oder oral, unterschieden werden. Für den Wirkungsvergleich gestagener Präparate in Tabelle 1 wurde von DESAULLES als Testobjekt der mit Östron sensibilisierte Uterus des kastrierten Kaninchens nach der Methode von CLAUBERG verwendet.

TABELLE 1: Wirkungsvergleich gestagener Präparate.

	Parenterale Applik.		Perorale Applik.	
	Test nach Clauberg		Test n. Clauberg	
	Dosis	Index	Dosis	Index
Progesteron	0,6	100	> 60 ∅	-
Δ^2 -3-Keto-20- α -ol	1,2-1,8	50-30	-	-
Δ^4 -3-Keto-20- β -ol	3-6	20-10	-	-
11-Dehydro-Progesteron	0,2	300	-	-
17-Methyl- "	0,3	200	-	-
19-Nor- "	0,1	600	> 5 ∅	∅
17-Hydroxy- "	> 6	10	-	-
17- α -Methyl-Testosteron	> 12	5	> 30	> 50
17- α -Äthinyl- "	2	35	12,5	100
19-Nor- "	> 6	< 10	-	-
19-Nor- α -Methyl- "	0,6	100	3,25	380
19-Nor- α -Äthyl- "	0,14	420	18	83
19-Nor- α -Äthinyl- "	0,7	83	6,5	200

Gesamtdosis der Substanzen, die nach täglich einmaliger Verabreichung während 5 Tagen eine völlige Transformation der mit Östrogenen sensibilisierten Uterus-schleimhaut in der sekret. Phase hervorrufen.

> = grösser als; < = kleiner als; ∅ = ohne Wirkung.

TABELLE 2: Qualitativer Wirkungsunterschied gestagener Steroide bei gleichgewählter gestagener Wirkung nach parenteraler Applikation.

	Androgene Wirkung	Anabole Wirkung	Elektrolytwirk. N. N. -loser Tiere
Progesteron	∅ (+)	∅ (+)	Na-Retent. (+)
Δ^4 -3-Keto-20- α -ol	-	-	-
Δ^4 -3-Keto-20- β -ol	-	-	-
21-Hydroxy-Prog.	∅	∅	Na-Retent. ++
11-Dehydro-Prog.	∅	∅	-
17-Methyl- "	∅ (+)	∅ (+)	-
17-Hydroxy- "	(+)	(+)	-
19-Nor- "	(+)	(+)	-
17-Methyl-Testosteron	+++	+++	Na-Ausscheidg. (+)
17-Äthinyl- "	+	(+)	-
19-Nor- "	+ (+)	+++	-
17-Methyl-19-Nor- "	+	+++	-
17-Äthyl-19-Nor- "	(+)	++	Na-Ausscheidg. +
17-Äthinyl-19-Nor- "	∅	∅	-

∅ = wirkungslos; (+) = angedeutete W.; + = mässige; +++ = starke Wirkung.

Zur weiteren Differenzierung der gestagener Steroide sind in Tabelle 2 noch die Werte anderer Wirkungsqualitäten aufgeführt. Es handelt sich vor allem um die androgenen und anabolen Effekte, sowie um die Wirkung auf Natrium im Elektrolythaushalt. Diese Eigenschaften sind bei Substanzen, die für eine Karzinom-Therapie in Frage kommen, ebenfalls wichtig.

Wie zu erwarten, zeigen eine androgene Wirkung nur die gestagener wirk-samen Testosteronderivate, vor allem das Methyl-Nor-Testosteron. Die 17-Äthinyl-derivate des Testosterons und 19-Nor-Testosterons wirken in dieser Hinsicht am schwächsten. Die anabolen Eigenschaften stimmen weitgehend mit den androgenen überein. Die Wirkungen auf den Elektrolythaushalt zeigen, dass Progesteron und das 21-Hydroxy-Progesteron am nebennierenlosen Tier eine Natrium-Retention her-vorrufen. Testosteronderivate und 19-Nor-Testosteronderivate dagegen bewirken am nebennierenlosen Tier eine Natrium-Ausscheidung.

Das "Broxoron" wurde in den Laboratorien des Squibb Institutes in New Jersey von FRIED und seinen Mitarbeitern synthetisiert. Es handelt sich um das 9- α -bromo-11-ketoprogesteron. Es ist in Wasser unlöslich, löslich dagegen in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Broxoron in einer Dosis von 10 mg täg-

lich an kastrierte männliche Ratten 10 Tage lang verabreicht, zeigte keine androgenen Eigenschaften. Die östrogenhemmende Wirkung von Broxoron erwies sich als grösser, als die des Progesterons. Die gestagene Aktivität von Broxoron betrug im Claubergtest ungefähr $1/2$ bis $3/4$ der Aktivität des Progesterons. Eine Wirkung auf den Na-Haushalt konnte nicht nachgewiesen werden.

Die natürlichen männlichen Sexualhormone und die synthetischen Stoffe mit androgener Wirkung werden in ihrer Gesamtheit als Androgene bezeichnet. Als Bildungsstätten der natürlichen Androgene werden beim Mann die Leydig'schen Zwischenzellen des Hodens und die Nebennierenrinde, bei der Frau die Thecazellen und die Nebennierenrinde angesehen.

Als zuverlässige Tests für die Wirksamkeit der Androgene haben sich zwei Verfahren durchgesetzt. Erstens der Hahnenkammtest nach KOCH und MOORE und zweitens der Vesikulardrüsentest nach LOEWE und VOSS.

Androgene rufen als männliche Sexualhormone bei der Frau in höherer Dosierung Virilisierungserscheinungen hervor, die sich in einer abnormen Behaarung, Veränderung der Stimme und eine Vergrößerung der Clitoris manifestieren können. Auch eine erhöhte Libido sowie eine Akne und eine Retention von NaCl und Wasser gehören zu den Wirkungen der Androgene.

Die androgene Aktivität leitet sich ab 1. von der Transbindung der OH-Gruppe an C₁₇ bezüglich der CH₃-Gruppe an C₁₃ und 2. von den weiteren Substituenten an C₁₇ und C₃ sowie 3. von der Doppelbindung C₄-C₅.

Bei den in nachfolgenden Untersuchungen applizierten Androgenen handelt es sich um Testosteronpropionat (Testoviron), um 9- α -fluoro-11- β -hydroxy-methyltestosteron, ein Halogenderivat des Methyl-Testosterons (Ultandren) und um Norandrosthenolon-phenyl-propionat (Durabolin). Diese Verbindung ist dem Testosteron-phenyl-propionat verwandt, unterscheidet sich aber hiervon durch eine stärkere anabole Wirkung und geringere virilisierende Eigenschaften, sowie durch das Fehlen der Methyl-Gruppe am C-Atom 10.

METHODIK.

Die Untersuchungen wurden am Endometrium und am Karzinom des Corpus uteri vorgenommen. Die histologischen Präparate wurden zu Beginn und am Ende der Hormonapplikation entnommen. Das Gewebe wurde durch Strich- oder Vollabrasio gewonnen und sofort nach der Entnahme fixiert. Bei den Karzinomen stammte das zweite Material nach der durchschnittlich 14 tägigen Hormonzufuhr zum Teil auch aus den Operationspräparaten. Ausgangs- sowie Endpräparate wurden in gleicher Weise den üblichen Färbe- und Schneidemethoden unterzogen (H.E.-Färbung, 7 μ Schichtdicke).

Die Anzahl der Mitosen wurde in jeweils 2000 Endometrium- bzw. in jeweils 2000 Karzinomzellen einzeln ausgezählt. Dieser Mitosetest hat nur dann einen Sinn, wenn eine sorgfältige Auswahl histologisch übereinstimmender Partien im Ausgangs- und Endpräparat vorgenommen wird. Die Strukturen bei ein und dem-

selben Karzinom können nämlich stark differieren. Daher lassen sich nur solche Fälle heranziehen, bei denen im Ausgangs- und Endpräparat genügend Gewebematerial zur histologischen Auswertung zur Verfügung steht.

Die Tatsache, dass das Abrasionsmaterial im Gegensatz zum Operationsmaterial sofort fixiert wurde, kann den Einwand aufkommen lassen, dass bei den Operationspräparaten mit späterer Fixierung schon physiologischerweise eine Senkung der Mitoserate vorhanden ist. Welche Rolle die Spätfixierung für die Mitosenzahl bei den Operationspräparaten vom Corpus Carcinom spielt, wird später an Hand von Beispielen gezeigt werden.

Die applizierte Menge an androgen- und gestagenwirkenden Substanzen betrug ungefähr das Dreifache der normalen Dosierung bei anderer therapeutischer Verwendung.

Es wurden vom Äthinylnortestosteronacetat und vom Methylnortestosteron täglich 30 mg und vom Brom-Ketoprogesteron 80-160 mg/die verabreicht. Die Dosis der applizierten Androgene belief sich beim Fluor-Methyltestosteron wiederum auf 30 mg/die. Die Testosteronverabreichung erfolgte in Form einer Injektion von 50 mg Testosteronpropionat zusammen mit 250 mg Testosteronönanthat als Depot. Norandrostenolon-phenyl-propionat wurde jeden 2. Tag in einer Dosis von 50 mg gegeben.

ERGEBNISSE:

Gestagenwirkung am Zyklusendometrium.

Zunächst wird in Abb. 1 die Reaktion des Drüsenepithels und des Stromas eines proliferierenden Endometrium auf eine orale bzw. parenterale Verabreichung von Gestagenen gezeigt. Es handelte sich um Endometrien in der Proliferationsphase bei einem normalen und bei zwei monophasischen Zyklen. Ausgezählt wurden jeweils 2000 Drüsen- bzw. Stromazellen.

Im ersten Fall senkte sich die Mitosenzahl nach 2 x 20 mg Progesteron i. m. am 9. Zyklustag gegenüber dem 6. Zyklustag von 18 auf 10 Mitosen in 2000 Drüsenzellen. Im Stroma traten keine Mitosen in Erscheinung.

Bei Fall 2 waren am 8. Tag post menstruationem 19 Mitosen in den Drüsen- und 5 Mitosen in den Stromazellen vorhanden. Nach der Applikation von 2 x 20 mg Äthinylnortestosteronacetat oral konnten 2 Tage später in den Drüsen noch 8 Mitosen, im Stroma dagegen keine Mitosen mehr gefunden werden.

Im dritten Fall fanden sich bei gleicher Hormonzufuhr am 16. Tag in den Drüsen 10 im Stroma 2 Mitosen. Wie in Fall 2 fiel die Mitosenzahl am 20. Tag post menstruationem auf 5 Mitosen in den Drüsenzellen. Im Stroma waren ebenfalls keine Mitosen mehr zu finden.

Die Ergebnisse berechtigen zu dem Schluss, dass es sich bei der Mitosehemmung durch Gestagene um einen peripheren lokalen Effekt handelt. Die zentrale depressive Wirkung der Gestagene auf die gonadotrope Funktion des Hypophysenvorderlappens spielt hier sicher keine wesentliche Rolle.

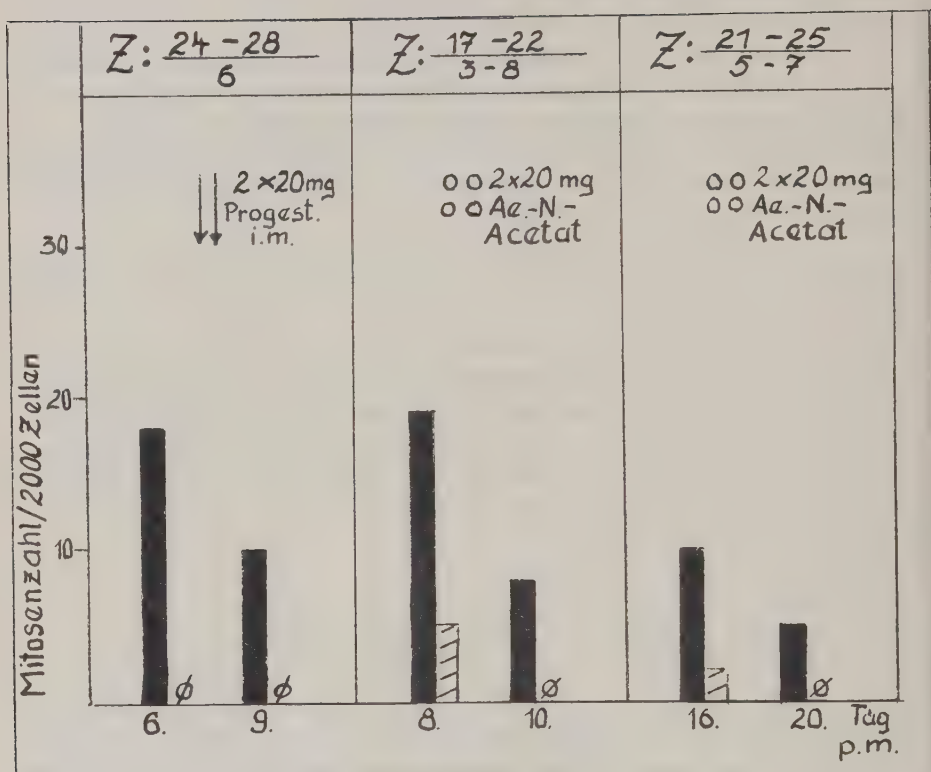


Abb. 1: Die Mitosenzahl in Drüsen und Stroma von proliferierenden Endometrien bei einem normalen und bei zwei monophasischen Zyklen vor und nach der Einwirkung von Gestagenen.

Gestagen-Effekt am Corpuscarcinom.

Die Ergebnisse von 28 Corpuscarcinomfällen sind in den nachfolgenden Diagrammen und Tabellen aufgezeigt. Appliziert wurden oral oder peroral 14 Tage lang Gestagene oder Androgene vor einer Operation oder Strahlenbehandlung. Die Frauen befanden sich alle in der Menopause. Die Mitosenwerte in den Anfangspräparaten variierten zwischen 60 und 9 Mitosen auf 2000 Drüsenzellen. Diese Differenz steht in Relation zum Differenzierungsgrad des Karzinoms.

Eine tägliche orale Applikation von 30 mg Äthinylnortestosteronacetat und Methylnortestosteron führte zu einer durchschnittlichen Senkung der Mitosenrate um 50%. Bei einer ebenfalls oralen Verabreichung von Brom-Ketoprogesteron trat bei abgestufter steigender Dosierung eine von der Gesamtdosis abhängige prozentuale Erniedrigung der Mitosenwerte auf. Es sank die Mitosenzahl bei 1,2 g in 14 Tagen um 36%, bei 1,6 g und 1,7 g um 60% bzw. 61% und bei 2,0 g Gesamt-

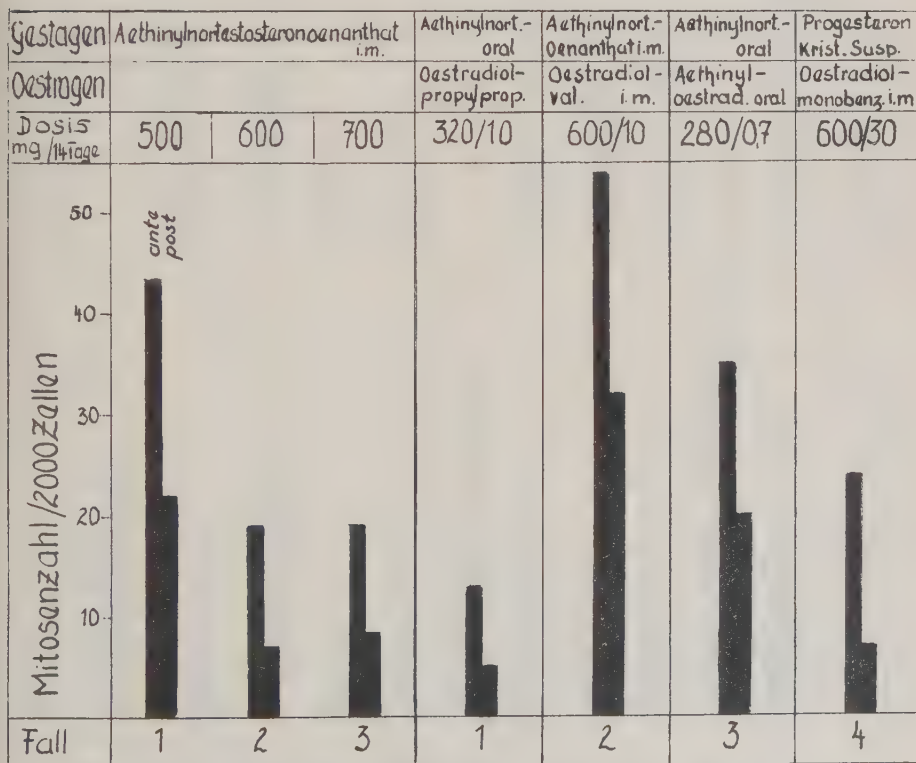


Abb. 2: Die Mitosenzahl in Corpuscarcinomen vor und nach der Einwirkung von Gestagenen.

dosis sogar um 71%. Der errechnete Durchschnitt der Mitosendepression lag bei diesem Präparat bei 57%. Äthinylnortestosteronönanthant intramuskulär zeigte im Durchschnitt bei den hier aufgeführten drei Fällen eine Senkung der Mitosenquote um 53%. Die Gestagen-Östrogen-Kombinationspräparate, die teilweise oral, teilweise peroral zugeführt wurden, wiesen eine Reduzierung um 54% auf.

Testosteronpropionat zeigte bei einer Gesamtdosis von 450 mg eine Depression der Mitosenzahl um 51%. Ebenfalls eine Senkung um 51% erbrachte auch das oral zugeführte Fluormethyltestosteron. In zwei Fällen wurden innerhalb von 20 Tagen 450 mg Norandrostenolonphenylpropionat parenteral appliziert. Im ersten Fall verringerte sich die Mitosenzahl von 35 auf 24 Mitosen in 2000 Carcinomzellen. Dies entspricht einer Senkung um 32%. Im zweiten Fall ergab sich eine Senkung um 50%.

Eine statistische Sicherung ist wegen der geringen Anzahl von Fällen für die Einzelpräparate nicht möglich. Ausserdem ist die Streubreite der Ausgangswerte zu hoch. Aus denselben Gründen kann auch kein Vorzug irgendeines

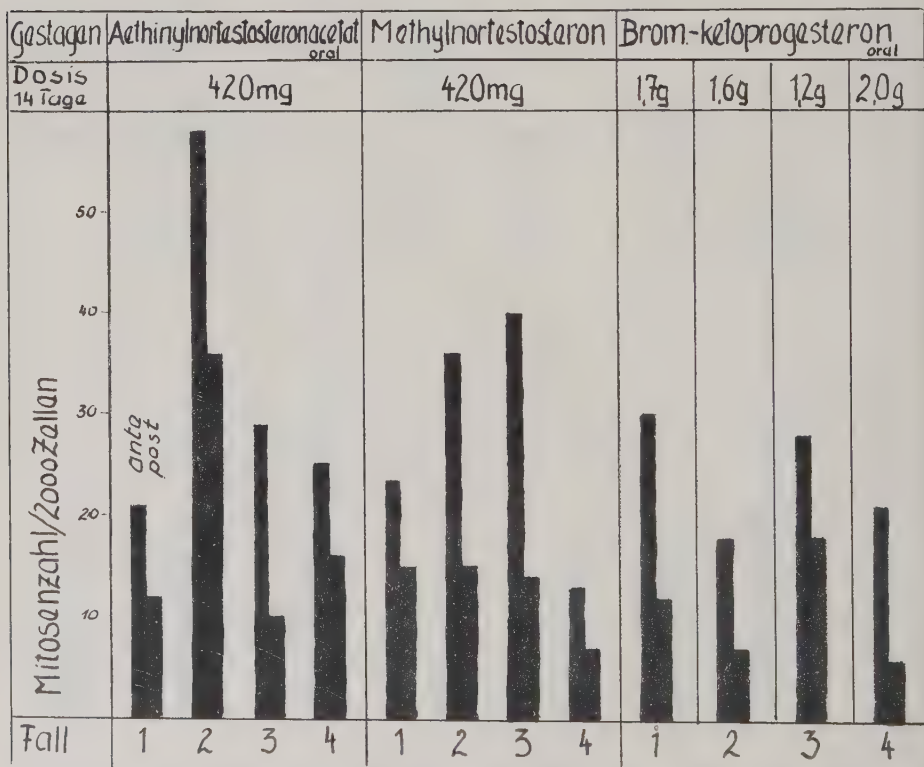


Abb. 3: Die Mitosenzahl in Corpuscarcinomen vor und nach der Einwirkung von parenteralem Nortestosteron und Gestagen-Östrogen-Kombinationspräparaten.

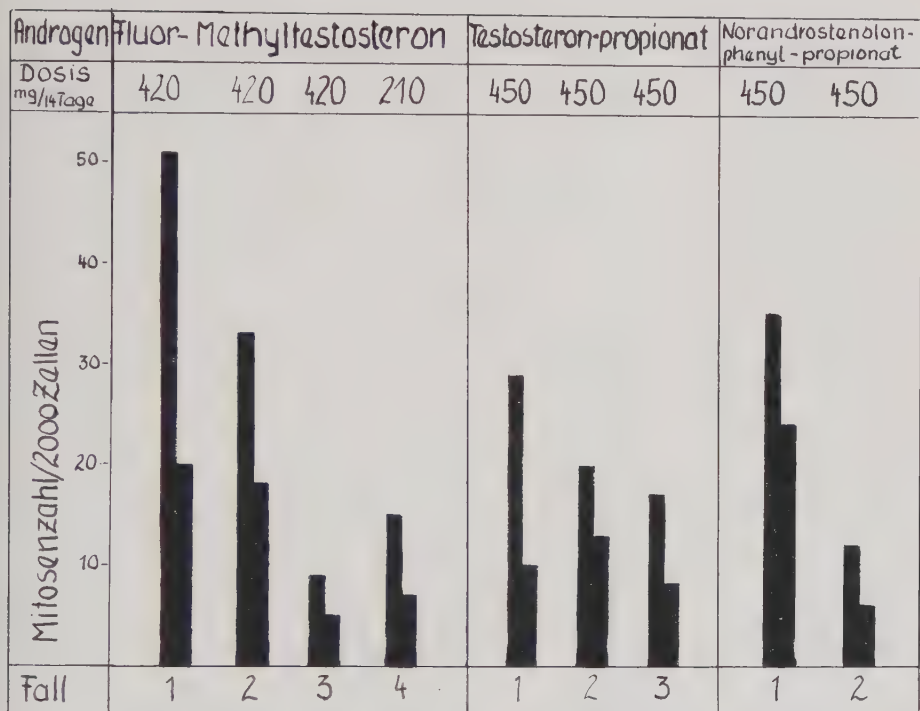


Abb. 4: Die Mitosenzahl in Corpuscarcinomen vor und nach der Einwirkung von Androgenen.

der angewandten Präparate auf Grund einer grösseren prozentualen Depression herausgestellt werden.

Bei einer Teilung des Materials in die zwei Gruppen der Gestagene und Androgene, sowie für beide Gruppen zusammen ergibt sich nach PÄTAU eine eindeutige Signifikanz, die weit unter dem geforderten Wert von $P = 0,0027$ liegt.

In vier Fällen wurde untersucht, wie gross die Differenz zwischen den Endpräparaten ist, die vom selben Karzinom aus einem Abrasionsmaterial bzw. aus einem Operationsmaterial stammen. Dabei wurde das sofort fixierte Abrasionsmaterial mit dem Operationsmaterial verglichen, das erst etwa nach 3 Stunden in die Fixierlösung kam.

Untersuchung über die Differenz der Mitosenzahl zwischen
Abrasions-(AbP) und Operationspräparat (OpP) auf 2000
Karzinomzellen.

Fall	Ausgangs- präp.	Endpräparat		AbP. - OpP.	Hist. No.
		AbP.	OpP.		
1	12	6	2	4	1404/59
2	17	8	4	4	1338/59
3	21	15	13	2	2458/59
4	13	12	10	2	2415/59

In Fall 1 und 2 trat eine Differenz von 4 Mitosen auf jeweils 2000 Karzinomzellen zwischen Abrasions- und Operationspräparat auf. In Fall 3 und 4 fanden sich nur Differenzen von 2 Mitosen.

Diese relativ geringe Differenz zwischen der Mitosenzahl im Abrasions- und Operationspräparat lässt sich natürlich nicht sichern. Sie fällt auch vermutlich nicht sehr ins Gewicht, da bei einer Gesamtübersicht der Ergebnisse sich keine auffallende Differenz in der Reduktionsrate zwischen den aus Abrasionen oder Operationspräparaten stammenden Endpräparaten ergab.

An die Möglichkeit eines zeitbegrenzten postmortalen Neuentstehens von Mitosen in einem gewebereichen Operationsmaterial ist ebenfalls zu denken. Trotzdem muss bei den durch Laparatomie gewonnenen Präparaten mit der Möglichkeit gerechnet werden, dass durch ein postmortales Auslaufen der Mitosen vor der Fixierung die Mitosenzahl etwas niedriger liegt als bei den Abrasionsfällen.

Zusammenstellung der Ergebnisse bei Applikation von
Androgenen.

Anzahl der Mitosen auf je 2000 Drüsenzellen im Ausgangs-
(AP) und Endpräparat (EP).

Androgen	Fall	AP	EP	proz. Senkung	Hist. No.
Fluoro-	1	51	20	62%	1659/58
hydroxy-	2	33	18	46%	1110/58
methyl-	3	9	5	44%	1357/58
testosteron	4	15	7	53%	1138/59
Testosteron-	1	29	10	66%	2441/58
propionat	2	20	13	35%	1144/58
	3	17	8	53%	1338/58
Nor-androste-	1	35	24	32%	507/59
nolon-prop.	2	12	6	50%	1404/59

Die mit $\boxtimes$ bezeichneten Endpräparate sind durch Laparatomie gewonnene Operationspräparate.

Zusammenstellung der Ergebnisse bei Applikation von
Gestagenen und Kombinationen mit Östrogenen.
Anzahl der Mitosen auf je 2000 Drüsenzellen im
Ausgangs- (AP) und Endpräparat (EP).

Gestagen	Fall	AP	EP	proz. Senkung	Hist. No.
Äthinyl-nor-	1	21	12	43%	1157/58
testosteron-	2	58	36 ☒	38%	1111/58
acetat	3	29	10	66%	962/58
	4	25	13 ☒	48%	776/59
Methyl-nor-	1	23	15	35%	1539/58
testosteron	2	36	15	58%	794/58
	3	40	14	65%	724/58
	4	13	7	46%	673/58
Brom-keto-	1	30	12	60%	2402/58
progesteron	2	18	7	61%	2432/58
	3	28	18	36%	2577/58
	4	21	6	71%	140/59
Äthinyl-nor-	1	43	22	49%	744/58
testosteron-	2	19	7	63%	795/58
önanthat	3	19	8	58%	860/58
Gestagen-	1	13	5	62%	2874/58
Östrogen-	2	54	32 ☒	41%	593/58
Kombinationen	3	35	20 ☒	42%	1599/58
	4	24	7 ☒	71%	743/59

Die mit ☒ bezeichneten Endpräparate sind durch Laparatomie gewonnene Operationspräparate.

Die Mitosenzählung beschränkte sich beim Korpuskarzinom auf die Epithelzellen, da nach unserer Erfahrung die Zahl der Mitosen im Stroma zu gering ist, um eine Zählung zuzulassen.

In mehreren Fällen wurde versucht, durch Differenzierung in normale und pathologische Mitosen im Ausgangs- und Endpräparat einen unterschiedlichen Anteil der Mitosenformen an der Depression festzustellen. Es hat sich aber gezeigt, dass die Verringerung der Mitosenzahl durch die Hormone die normalen wie die pathologischen Formen in etwa gleicher Weise betrifft. Dies zeigen die folgenden drei Fälle:

Im 1. Fall sind im Ausgangspräparat von 58 Mitosen 32 als normal und 26 als pathologisch, im Endpräparat von 43 Mitosen 22 als normal und 21 als pathologisch anzusprechen. Im 2. Fall finden sich bei 44 Mitosen im Ausgangspräparat 24 normale und 20 pathologische Mitosen, im Endpräparat ist das Verhältnis der normalen zu den pathologischen Mitosen 13:10. Beim 3. Fall ist das Verhältnis im Ausgangspräparat 14:15, im Endpräparat 8:6. Es zeigt sich also keine

nennenswerte Differenz zugunsten der normalen oder pathologischen Mitosen.

Es haben sich auch keine Unterschiede in der Mitosenhäufigkeit an Stellen, die verstärkt PAS-positive Mucopolysaccheride absondern und an solchen Stellen, die dies in geringerem Masse tun, feststellen lassen.

Die histologische Durchsicht ergab weiterhin in vielen Endpräparaten als auffälligen Befund eine Auflockerung der Gewebsstrukturen sowohl beim Epithel wie beim Stroma. Die Kerne zeigen in den mit Hormonen behandelten Schnitten oft eine Aufhellung, die durch eine Chromatinverarmung verursacht zu sein scheint, wodurch das ganze Adenocarcinom eine wabige Struktur erhält. Abb. 7 und Abb. 6 (KAISER) zeigen diesen Effekt bei mit Gestagenen bzw. mit Androgenen behandelten Fällen. Abb. 5 zeigt neben einer deutlichen Gewebsauflockerung, eine durch das Äthinyl-nortestosteronacetat hervorgerufene verstärkte Absonderung von PAS-positiven Mucopolysaccheriden.

Beim Auszählen der Mitosen wurde beobachtet, dass die auftretenden Mitosen des öfteren in Nestern zusammenliegen. HORSTMANN bezeichnet dieses Bild als eine ablaufende Mitosenwelle. Deutlich ist dies in Abb. 8 zu sehen.

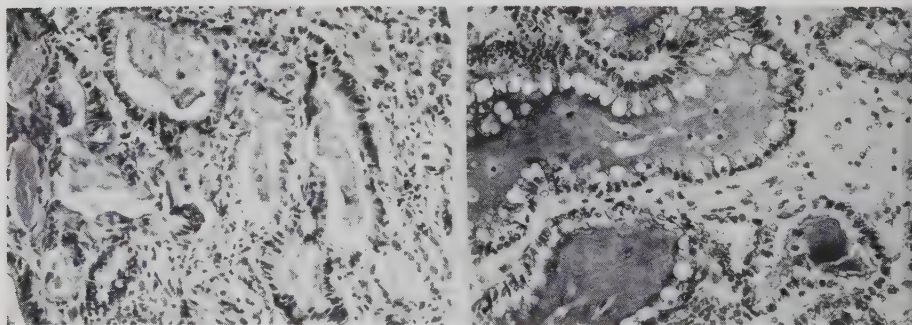


Abb. 5: Corpuscarcinom vor und nach der Verabreichung von Äthinyl-nortestosteron-acetat. PAS-Färbung.

Vergrößerung:200: 1. Präparat Nr. 1029/58 und 1157/58.

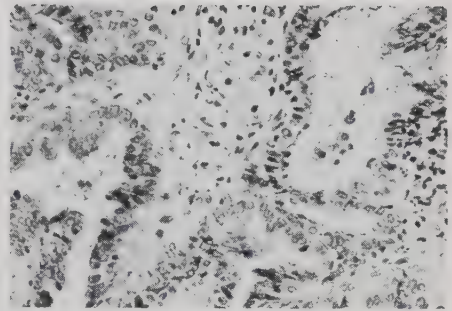


Abb. 6: Corpuscarcinom vor und nach der Verabreichung einer Gestagen-Östrogen Kombination. PAS-Färbung.

Vergrößerung:200: 1. Präparat Nr. 2716/57 und 2874/57.

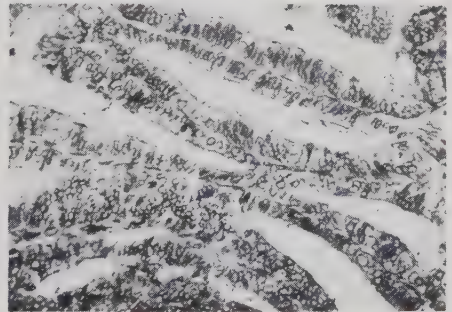
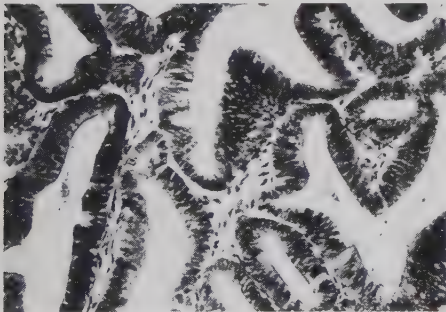


Abb. 7: Corpuscarcinom vor und nach der Verabreichung von Fluoro-hydroxymethyl-testosteron. PAS-Färbung.

Vergrößerung:200: 1. Präparat Nr. 996/58 und 1110/58.

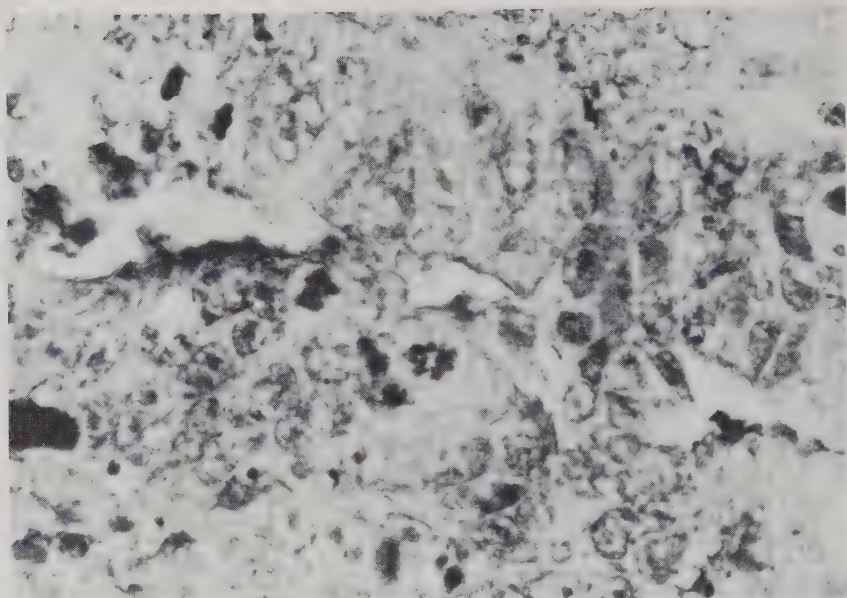


Abb. 8: Ablaufende Mitosenwelle in einem Corpuscarcinom. PAS-Färbung. Vergrößerung:1000:1. Präparat Nr. 635/59.

Die geschilderten Befunde sind vermutlich auf einen lokalen gestagenen bzw. androgenen Effekt, wahrscheinlich als Folge einer zunehmenden Differenzierung der Karzinomzellen zurückzuführen. Auf Grund des Testes kann über die Dauer der mitosenhemmenden Wirkung nichts ausgesagt werden. Als klinisch nachteilig erweist sich die interstitielle Auflockerung des Uterus unter dem Einfluss der gestagenen Hormone; sie führt zu einer verstärkten Absonderung aus dem Tumor. Der proliferationshemmende Effekt auf das Bindegewebe wirkt sich wahrscheinlich auf die Abwehrleistung des Organismus gegen das Karzinom auch negativ aus (KAISER), da dadurch die natürliche Abwehrleistung des Bindegewebes herabgesetzt wird.

Die Ergebnisse lassen insgesamt erkennen, dass die Korpuskarzinomzellen in kleinerem oder größerem Masse noch die Fähigkeit ihres Muttergewebes besitzen, auf die applizierten Hormone mit einer Verminderung ihrer proliferativen Tendenzen zu reagieren.

Die Bedeutung des angewandten Mitosetestes am Korpuskarzinom liegt vor allem in der Objektivierung der Leistungsfähigkeit von cytostatischen Stoffen, die an Tumoren in hormonabhängigem Gewebe wirksam sind.

ZUSAMMENFASSUNG

Untersuchungen an Zyklusendometrien zeigen nach Applikation von Gestagenen eine Abnahme der Mitosen im Drüsenepithel und im Stroma. Da sich eine zentrale depressive Wirkung des angewandten Gestagens auf die gonadotrope Funktion des Hypophysenvorderlappens vermutlich nicht so rasch am Erfolgsorgan auswirken würde, lassen die Ergebnisse der Mitosendepression den Schluss zu, dass es sich hierbei um einen lokalen peripheren Effekt handelt.

Es wurde weiterhin versucht, eine Wirkung der gestagenen und androgenen Steroide auf das maligne Wachstum mit Hilfe eines von KAISER eingeführten Mitosetestes zu eruieren.

Der Mitosetest kam am Corpuscarcinom des Uterus in 28 Fällen zur Anwendung. Das Uteruscorpuscarcinom wurde gewählt, da hier die Entnahme von histologisch auswertbarem Material vor und nach der Hormonzufuhr technisch einfach und bezüglich der Propagierung des Tumors gefahrlos ist.

Die Mitosen wurden nur in 2000 Drüsenzellen des Carcinoms ausgezählt, da nach unserer Erfahrung die Zahl der Mitosen im Stroma für eine Auswertung viel zu gering ist. Dabei trat nach gestagener bzw. androgener Hormonapplikation eine Mitosendepression von durchschnittlich 50% auf. Eine statistische Auswertung des Materials nach PÄTAU ergab für beide Hormongruppen eine signifikante Depression der Mitosenwerte mit $P < 0,0027$.

Weiterhin fand sich keine nennenswerte Differenz in der Mitosenzahl zwischen den aus Abrasionen mit sofortiger Fixierung und durch Laparatomie mit einer Fixierung nach 3 Stunden gewonnenen Zweitpräparaten.

Eine histologische Durchsicht ergab, dass normale und pathologische Mitosen zu gleichen Teilen an der Mitosenabnahme beteiligt sind. Auch zeigten Stellen, die verstärkt PAS-positive Mucopolysaccharide ausschieden, keine veränderte Mitosenhäufigkeit gegenüber Gewebspartien, bei denen dies in geringerem Masse der Fall war.

Die Bedeutung des Mitosetestes liegt neben seiner technisch einfachen Durchführung und seiner Gefährlosigkeit bezüglich einer Propagierung des Tumors in einer Objektivierung der Gestagen- und Androgenwirkung auf malignes Wachstum. Voraussetzung für brauchbare Ergebnisse sind die sorgfältige Auswahl gewebsgleicher Partien im Ausgangs- und Endpräparat, bzw. das Vorhandensein von genügendem histologischem Material.

Zum Schluss sei noch auf die Tatsache hingewiesen, dass die Kombination von Gestagenen mit Östrogenen zu gleichen Resultaten führt, wie die Einwirkung eines Gestagens allein. Östrogene wirkten sich also hier nicht negativ aus.

An dieser Stelle danke ich Herrn Professor Dr. med.
W. BICKENBACH als Direktor der I. Universitäts-
Frauenklinik München dafür, dass ich an der von ihm
geleiteten Klinik die für die Arbeit notwendigen
Untersuchungen durchführen konnte.

Für die Überlassung der Arbeit und die freundliche
Unterstützung bei der Bearbeitung bin ich Herrn
Dozent Dr. med. habil R. KAISER zu besonderem
Dank verpflichtet.

L I T E R A T U R

- Ahrens, C.A. und
G. Prinz: Mitosen im Endometrium.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 17, 475 (1957).
- Bauer, K.H.: "Das Krebsproblem". Einführung in die allgem. Ge-
schwulstlehre.
Springer Verlag (1949).
- Cagianut, B.: Steroide und Wachstum.
Schweiz. Z. allg. Path. 21, 849 (1958).
- Chiari, H.: "Path. Anatomie des Corpuscarcinoms".
in Seitz-Ammreich: Biologie und Pathologie des Wei-
bes, IV. Bd. Verlag Urban & Schwarzenberg (1955).
- Desaulles, P.A.: Die Entwicklung auf dem Gebiet der gestagenen
Steroide. Geburtsh. u. Frauenheilk. 18, 667 (1958).
- Hamperl, H.: Lehrbuch der Allgem. Pathologie und der Pathologi-
schen Anatomie.
Springer Verlag (1944).
- Horstmann, E.: "Haut- und Sinnesorgane" in W.v. Möllendorf: Handb.
der mikrosk. Anatomie des Menschen, III, 3.
Springer Verlag (1957)
- Kaiser, R.: Die Wirkung von Gestagenen beim Corpuscarcinom.
Arch. Gynäk. 193, 195 (1959).
- Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion.
Springer Verlag (1957).
- Martius, H.: Lehrbuch der Gynäkologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1958).
- Lehnhartz, E.: Chemische Physiologie.
Springer Verlag (1952).
- Navratil, E.: "Frühdiagnose des Uteruscarcinoms" in Seitz-Amm-
reich: Biologie und Pathologie des Weibes, IV. Bd.
Verlag Urban & Schwarzenberg (1955).
- Ober, K.G.: Die Wirkung der neuen Gestagene.
Geburtsh. und Frauenheilk. 18, 671 (1958).
- Rauber, A. "Cytologia" aus Lehrbuch der Anatomie des Menschen,
Kopsch, Fr.: I. Bd. Georg Thieme Verlag Leipzig (1952).

- Rein, H. Physiologie des Menschen.
Schneider, M.: Springer Verlag (1956).
- Squibb, E.R.: "Broxoron". Report of the Squibb Institute for Medical
Research,
New Brunswick, New Jersey (1957).
- Weibel, W.: Lehrbuch der Frauenheilkunde. Verlag Urban & Schwar-
zenberg (1943).

LEBENS LAUF

Als dritter Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Franz Schmid und seiner Ehefrau Carola, geb. Reinery, wurde ich am 16. Mai 1936 in Ellwangen geboren. Dort besuchte ich nach 4 Jahren Volksschule das Humanistische Gymnasium. Die Reifeprüfung bestand ich im April 1955.

Vom S.S. 1955 mit S.S. 1957 war ich in Tübingen als Studierender der Medizin immatrikuliert und legte im Oktober 1957 die medizinische Vorprüfung mit Erfolg ab.

Danach wechselte ich die Universität und ging nach München um mein klinisches Studium mit dem S.S. 1960 zu beenden. Das medizinische Staatsexamen legte ich in der Zeit vom 24. Oktober 1960 bis zum 18. Februar 1961 ab. Die Promotionsprüfung fand am 21. Februar 1961 statt.

